

# 첨단의약품 품질 심사 방향

2025. 4. 11.

첨단의약품품질심사과



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

# 목차

- 01. **첨단의약품 특성**
- 02. **'25년 주요 추진 사항**
- 03. **합성 올리고뉴클레오타이드 의약품**
- 04. **합성 펩타이드 의약품**
- 05. **마이크로니들 의약품**
- 06. **사전 질의사항**

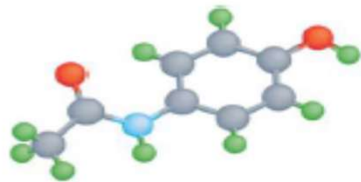
# 01. **첨단의약품 특성**

# 첨단의약품 특성

4

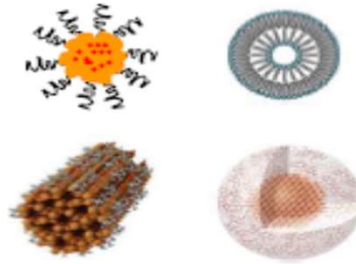
The rise of bio- and nano-technologies has accelerated the development of complex medicines

## Conventional drugs



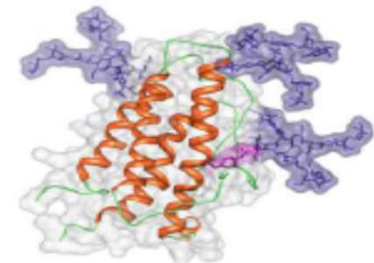
Small molecule drugs  
(MW <500d)  
e.g. ASA  
Fully characterized

## (Nano) technology drugs



Complex (non-biological) drugs  
(MW range 5-900kDa)  
e.g. Iron carbohydrates, liposomes  
Not fully characterized

## Biotechnology drugs



Complex (biological) drugs  
(MW range 5-900kDa)  
e.g. mAbs  
Not fully characterized

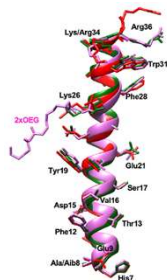
*Advanced Drug Delivery Reviews 131 (2018) 122–131*

# 침단의약품 특성

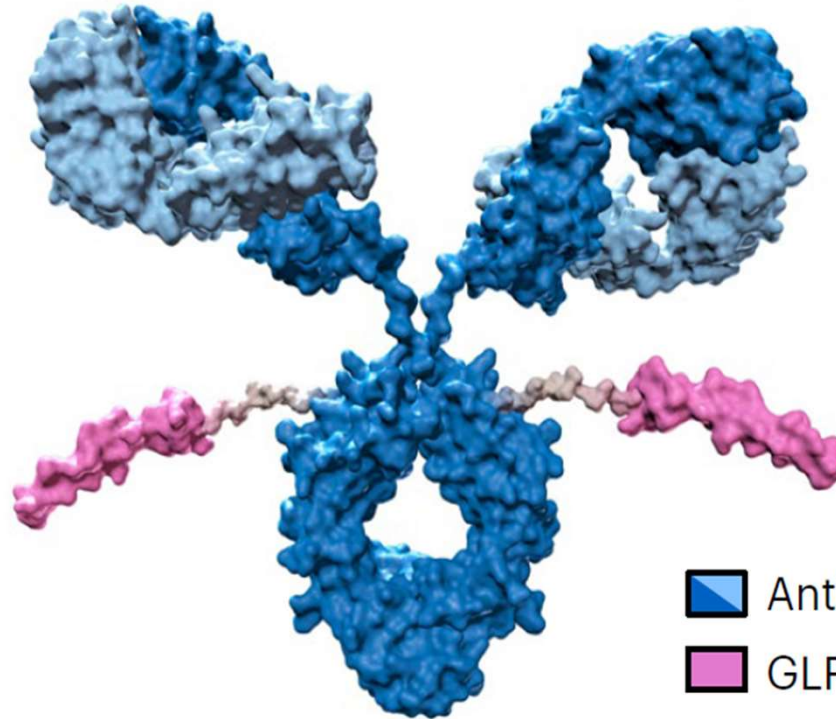
- 구조
- 구조-활성 상관관계
- 불순물
- 규격



아스피린  
(180 Da)



세마글루티드  
(4.1 kDa)



■ Anti-GIPR antibody  
■ GLP-1 analogue peptide

항체약물복합체ADC  
(148 kDa)

*Nature Metabolism*  
Vol.6 290-303 Feb. 2024

# 첨단의약품 특성

## ■ Complex Drugs

- 저분자 화학합성의약품과 달리, 큰 분자화합물로 구성된,
- 단일 화합물이 아닌 복합 구조물의 특성을 지님
- 현재 분석기술로는 물리화학적 특성분석이 충분히 이루어지지 않음
- ❖ 생물체에서 유래한 생물의약품(biological drugs)
- ❖ 인공적으로 만들어진 비생물의약품(non-biological drugs)




## ■ Non-Biological Complex Drugs (NBCDs) \* 경계성복합의약품

- 생물의약품(biological drugs)이 아닌 Complex Drugs

## ■ Non-Biological Complex Drugs (NBCDs)

- A medicinal product, not being a biological medicine, where the active substance is not a homo-molecular structure, but consists of different (closely related and often nanoparticulate structures that can't be isolated and fully quantitated, characterized, and/or described by physicochemical analytical means.
  - ✓ eg. liposomal formulations, iron-carbohydrate complexes, glatiramoids
- The composition, quality, and in vivo performance of NBCD are highly dependent on the manufacturing processes of both the active ingredient as well as the formulation

# 첨단의약품 특성

	 <b>SMALL MOLECULE DRUGS</b>	 <b>BIOLOGICS</b>	 <b>NBCDs</b>
<b>Molecular weight</b>	Low (<500)	High (range 5-900 kDa)	
<b>Structure</b>	Simple, well-defined	Complex, heterogeneous, defined by manufacturing process	
<b>Modifications</b>	Well-defined	Many options	
<b>Manufacturing</b>	Chemical synthesis	Produced in living cells or organisms	Synthetic technologies (incl. nanotech)
<b>Stability</b>	Stable	Generally unstable, sensitive to external conditions	
<b>Immunogenicity</b>	Mostly non-immunogenic	Mostly immunogenic	Immunogenicity varies
<b>Copy characteristics</b>	Identical copies can be made	Impossible to ensure identical copy versions	

*Advanced Drug Delivery Reviews 131 (2018) 122–131*

## 02. '25년 주요 추진 사항

## '25년 주요 추진 사항

### 신약 품질 심사

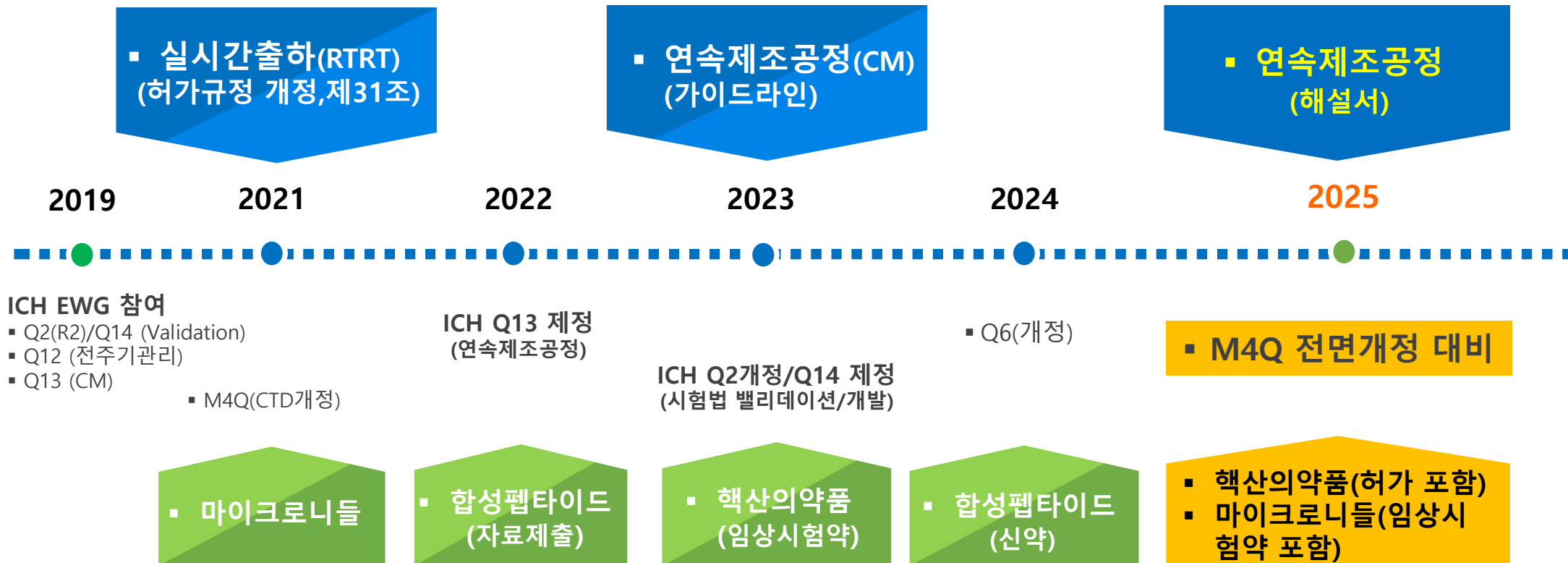
- 목표 : 선제적 글로벌 규제도입 환경 조성
  - ICH M4Q 전면 개정 대비 국내 업계 의견 반영 및 도입 시 고려 사항 논의

### 경계성복합의약품 품질 심사

- 목표 : 첨단기술 적용 의약품의 품질 평가 기준 제공
  - 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 품질 평가 가이드라인(안) 마련
  - 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인 개정
  - 저분자 합성펩타이드 의약품 품질평가 가이드라인 개정

# '25년 주요 추진 사항

■ : 신기술  
■ : 신개념



# 신약 품질 심사 : M4Q 전면 개정 대비

## 국외

- **ICH M4Q : 의약품 허가신청 시 제출자료인 CTD 중 품질평가자료 양식(Tier 1)**
  - ✓ '02년 이후 개정 없어, 최신 품질 가이드라인(Q8~13)을 반영한 개정 작업('21~)
  - ✓ (참여기관) 한국, 미국, 유럽, 일본 등 총 12개 규제당국 및 8개 협회 참여
  - ✓ (작업일정) 개정 초안 마련(~'25.6, Step 1), '26년 최종 완료 예정
- **주요 개정사항**
  - ✓ 제2부 및 제3부 역할 구분 (제2부: 규제기관 품질평가 기본자료, 제3부: 근거자료)
  - ✓ 중요품질 정보(규격, 제조방법, 용기포장, 저장방법/사용기간 등) 및 Q12 적용 품목의 **변경관리** 위한 세션 신설
  - ✓ **융복합 제품**, 모델기반 개발 품목 등의 **제출자료 (device, software) 세션** 신설

## 국내

- **ICH M4Q 개정사항 도입을 위한 규제환경 선조성 필요**
  - ✓ 허가(변경) 관리체계
  - ✓ 관련 규정, 가이드라인 개정
  - ✓ 사용 시스템(eCTD)

## 03. 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품

- 국내 허가 현황
- 가이드라인 현황
- 품질 심사 요건
- 주요 보완사례

# 국내 허가 현황

## ■ 허가: 3개 성분, 3개 품목

연번	주성분	허가일자	효능효과	특징	비고
1	부트리시란나트륨	2024.11.15	트랜스티레틴 가족성 아밀로이드성 다발신경병증	siRNA	희귀
2	인클리시란나트륨	2024.6.20	원발성 고콜레스테롤혈증	siRNA	신약
3	뉴시너센나트륨	2017.12.29	5q 척수성 근위축증의 치료	ASO	희귀

# 가이드라인 현황

## 국외

### ● FDA

- ✓ IND Submissions for Individualized Antisense Oligonucleotide Drug Products for Severely Debilitating or Life-Threatening Diseases: Chemistry, Manufacturing, and Controls Recommendations, Guidance for Sponsor-Investigators (Draft) ('21.12)

### ● EMA

- ✓ Guideline on the Development and Manufacture of Oligonucleotides (Draft) ('24.7)

## 국내

### ● MFDS

- ✓ 임상시험용 합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 품질 가이드라인 ('23년)
- ✓ **합성 올리고뉴클레오타이드 의약품 품질 평가 가이드라인(안) 마련 ('25년 계획)**
  - ❖ 품목허가 시 원료의약품의 구조 및 특성별 입증자료, 불순물 기준 설정, 시험방법 고려 사항 등

# 가이드라인 현황

## 가이드라인 적용범위

	미국 <sup>1)</sup>	유럽 <sup>2)</sup>	국내	
가이드라인 단계	가이드라인(Draft)	가이드라인(Draft)	임상 가이드라인 <sup>3)</sup>	허가 가이드라인(안)
제품 개발단계	연구자임상	개발 및 허가단계	임상	허가
적응증	생명에 위험을 주는 치명적 질환 (1~2명의 소수환자군)	제한 없음	제한 없음	제한 없음
대상품목	질환 유전서열 확인된 개인맞춤형 단일가닥(ASO) *conjugation 없음. 특수 제법/제형 아님	단일가닥(ASO), 이중가닥(siRNA), 압타머 포함	단일가닥(ASO), 이중가닥(siRNA) -	단일가닥(ASO), 이중가닥(siRNA) 압타머 포함

- 1) FDA : IND Submissions for Individualized Antisense Oligonucleotide Drug Products for Severely Debilitating or Life –Treating Disease: Chemistry, Manufacturing, and Controls Recommendations Guidance for Sponsor-Investigators(Draft) ('21.12)
- 2) EMA : Guideline on the Development and Manufacture of Oligonucleotides(Draft) ('24.7.)
- 3) 국내: 합성 올리고뉴클레오티드 임상시험용의약품 품질 가이드라인 [민원인 안내서] ('23.10.)

✓ 임상단계별로 요구되는 품질자료는 임상시험 단계, 기간 등에 따라 다를 수 있음



---

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용의약품 품질 가이드라인

---

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 구성

- 원료의약품에 관한 자료
  - 1) 명칭, 구조, 일반적 특성
  - 2) 제조원
  - 3) 제조방법
  - 4) 특성
  - 5) 원료의약품의 규격
  - 6) 안정성
- 완제의약품에 관한 자료
  - 1) 완제의약품의 조성
  - 2) 첨가제
  - 3) 제조원
  - 4) 제조방법
  - 5) 완제의약품의 규격
  - 6) 용기 및 포장
  - 7) 안정성

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 일반적 고려 사항

- 임상단계별로 요구되는 품질자료 제출의 수준은 '임상시험용의약품의 품질 가이드라인' 참조
- 비임상 시험과 임상 시험에 서로 다른 의약품 배치를 사용하는 경우, 비임상 시험에 사용된 배치가 임상시험용 배치를 대표할 수 있음을 뒷받침하는 정보 필요
  - ✓ 비임상 시험 배치와 임상 시험 배치의 제조공정 차이
  - ✓ 비임상 배치가 시험 대상자에게 투여되는 배치를 대표할 수 있음을 확인할 수 있는 배치 분석자료

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 원료의약품의 명칭, 구조, 일반적 특성

- 일반 정보
  - ✓ 명칭, 구조, 화학식, 분자식, 분자량(해당하는 경우 염(Counter ion)을 포함한 분자량)
- 구조
  - ✓ 올리고뉴클레오타이드 구조를 구성하는 염기 부분과 백본, 탄수화물 부분, 뉴클레오사이드 간 연결부, 접합(Conjugation) 부분(예. GalNAc), 염 이온(해당되는 경우)에 관한 정보 기술
- 일반적 특성
  - ✓ 흡습성, 수성 용매에서의 용해도, 녹는점(T<sub>m</sub>)(관련이 있는 경우) 등 물리적 특성에 관한 정보 기술

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 원료의약품의 제조원, 제조방법

- 제조원

- ✓ 임상 시험에 사용할 완제의약품의 배치 제조에 사용되는 원료의약품 제조원 명칭, 주소
- ✓ 임상시험 기간 동안 명시된 것과 다른 제조원의 추가, 삭제, 변경사항 기재

- 제조공정 흐름도

- ✓ 제조공정 흐름도 및 상세설명 포함
- ✓ 커플링/체인 연장 및 탈보호(deprotection) 단계와 정제, 불순물 감소 또는 제거 단계 (예, 크로마토그래피, 동결 건조 또는 용매 제거, 탈염 여과)를 모두 포함

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 원료의약품의 제조방법

- 주요공정 및 중간체
  - ✓ 공정관리 기재, 중요단계는 상세기술, 관리를 위한 시험 및 허용기준 요약
  - ✓ 화학구조 및 입체구조 정보(중요 부산물 포함)
  - ✓ 임상시험에서 사용되는 배치 생산 규모 기재
- 원료물질
  - ✓ 원료물질 목록 제출 (예. 출발물질, 시약, 용매, 보조물질)
  - ✓ 원료의약품의 중요속성에 영향을 미치는 품질 및 관리항목 요약 (예. 출발물질 규격)

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 원료의약품 특성

- 구조 및 기타 특성
  - ✓ 물리화학적 특성을 규명할 수 있는 구조분석 자료 제출
  - ✓ 예. 서열분석, T<sub>m</sub>, MS, NMR, FT-IR, UV, CD, XRPD, DSC, TGA, 몰흡광계수 등
- 순도
  - ✓ 유연물질 정보 기재
  - ✓ 실제 검출/잠재적 불순물 요약
  - ✓ 타당한 경우 구조 계열 또는 유지시간으로 그룹핑 가능(고찰 포함)

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 생성가능한 원료의약품 관련 불순물

- 뉴클레오타이드 연결부위의 변형
- 당 잔기, 염기 잔기의 변형
- 뉴클레오타이드 결실, 반복(예.  $n-1$ ,  $n+1$ )
- 한쪽 말단에서의 여러 뉴클레오타이드 결실
- 접합(Conjugation) 유래 불순물
- 교차결합에 의한 고분자 불순물(예. inter linkage)
- 이중가닥인 경우 비변성 조건에서의 잔류 단일가닥

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 원료의약품 불순물 관리 전략

- 불순물과 주성분, 불순물과 불순물을 분리할 수 있는 분석법 선택 및 자료 제출
- 임상 배치가 비임상 시험에 사용된 배치와 다른 경우,
  - ✓ 배치 간 품질(비임상 및 임상 올리고뉴클레오타이드 원료의약품 배치의 품질 균일성 및 순도)을 비교한 자료(예, 원료의약품의 **HPLC** 크로마토그램)를 통한 고찰 필요

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 원료의약품 규격

- 확인시험
  - ✓ 2개 이상의 시험법 조합하여 설정
  - ✓ 일반적으로 **서열분석**과 **분자량** 시험 설정
    - ❖ 타당할 경우 Tm, HPLC를 이용한 시험 등 인정가능
- 함량시험
  - ✓ 불순물 함량이 보정된 전체 길이의 의약품 함량
- 염 정량
  - ✓ Counter ion 정량 (해당하는 경우)

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 원료의약품 규격

- 불순물
  - ✓ 개개 기지(또는 그룹별), 미지 불순물, 총 불순물 설정
  - ✓ 이중가닥인 경우 변성/비변성 시험조건에서 불순물 시험 설정
- 그 외
  - ✓ 잔류용매, 수분, 미생물 관련 시험, 엔도톡신 등
- 비임상 배치와 임상 배치의 시험성적서 제출

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 완제의약품에 관한 자료 : 일반적인 IMPD 기재정보와 동일

- 완제의약품의 조성, 첨가제 정보(목록, 규격)
- 제조원
  - ✓ 임상 시험에 사용할 완제의약품 배치 제조원의 명칭, 주소
  - ✓ 임상시험 기간 동안 명시된 것과 다른 제조원의 추가, 삭제, 변경사항 기재
- 제조방법
  - ✓ 임상시험에 사용하는 제조단위에 대해 배치 조성 기재
  - ✓ 바이오버든 감소 및 멸균 단계(예, 멤브레인 여과, 사후 멸균)를 포함하여 각 제조단계에 사용하는 성분과 공정관리를 포함하는 공정흐름도 제출
  - ✓ 무균제제의 경우 무균상태로 공급되지 않는 포장재의 발열성 물질제거 및 멸균방법 기재

# 합성 올리고뉴클레오타이드 임상시험용 의약품 품질 가이드라인

## ■ 완제의약품 규격

- 확인, 함량, 불순물 등 설정
  - ✓ 불순물의 구조, 안전성, 완제의약품에만 발생하는 새로운 불순물의 기준 설정근거 포함
- 제제학적 시험항목으로 불용성 이물, 불용성 미립자, 엔도톡신, 무균시험 등 설정
- 특수제형(예. 리포솜)인 경우 제제 특이적 시험항목 설정

## ■ 용기 및 포장, 안정성

- 일반적인 IMPD 기재정보와 동일

# 주요 보완사례

## ■ 규격 설정 및 불순물 관리의 타당성

- 원료의약품 규격 중 설정한 확인 시험법의 타당성을 확인할 수 있는 근거자료
  - ✓ 원료의약품의 염기서열이 변경/대체되는 경우를 포함하여 원료의약품을 특이성 있게 구별 할 수 있는 시험법으로 확인시험설정 필요
  - ✓ EMA 가이드라인에서는 2개 이상의 시험법을 조합하여 설정하되, 그 중 1개 시험법은 서열확인 시험법으로 설정하도록 안내하고 있음
  - ✓ siRNA의 경우 최종 각 단일가닥의 IPC 단계에서 확인 가능

# 주요 보완사례

## ■ 규격 설정 및 불순물 관리의 타당성

- 특정 유연물질에 대한 구조결정 자료 및 안전성 입증자료
  - ✓ 구조 및 안전성 입증자료 제출수준으로 유연물질 기준을 설정하는 경우 제출 필요
- 비임상 독성시험에 사용된 배치와 실생산 배치의 제조공정 및 보관 중 불순물 프로파일을 확인할 수 있는 상세 자료(크로마토그램 등 포함)
  - ✓ 안전성 입증 근거로 제출한 비임상 독성시험의 유연물질 프로파일과 실생산 제조 배치의 유연물질 프로파일이 유의적인 차이 없이 동등한지 입증 필요

# 주요 보완사례

## ■ 규격 설정 및 불순물 관리의 타당성

- 원료의약품 및 완제의약품 제조 및 보관 중 생성 가능한 유연물질에 대한 타당한 고찰 및 관리전략에 관한 자료
  - ✓ 제조공정 중 발생 가능한 유연물질에 대한 관리 전략(출발물질을 포함한 원료약품 관리, 중간체 관리규격 격 설정의 타당성에 대한 고찰 등 포함) 제출필요
  - ✓ 비임상시험 및 임상시험에서 확인되지 않은 새로운 불순물에 대해 고찰하고 유연물질 자료 제출범위에 따른 타당한 관리방안 제출 필요

## 04. 합성 펩타이드 의약품

- 국내 허가 현황
- 가이드라인 현황
- 품질 심사 요건
- 주요 보완사례

# 국내 허가 현황

## ■ 허가: 8개 성분, 29품목

연번	주성분	허가일자	효능효과	특징	비고
1	질루코플란나트륨	2024.11.	전신 중증근무력증	Complement inhibitor	희귀
2	고나도렐린아세트산염	2024.03.	불임증 감별진단, 성기능 부전	GnRH agonist	
3	터제파타이드	2023.06.	제2형 당뇨병	GLP-1/GIP receptor agonist	신약(6품목)
4	테리파라타이드아세트산염	2015.11.	골다공증	PTH analog	
5	류프로렐린아세트산염	2017.12.	전립선암, 유방암 등	GnRH agonist	(4품목)
		2007.08.	전립선암 등		(3품목)
		1999.12.	전립선암 등		(5품목)
		2004.03.	전립선암 등		
6	트리토렐린파모산염	2017.12.	전립선암 등	GnRH agonist	(3품목)
7	트리토렐린아세트산염	1996.11.	전립선암 등	GnRH agonist	(2품목)
8	고세렐린아세트산염	1999.12.	전립선암 등	GnRH agonist	(2품목)

# 가이드라인 현황

## 국외

### ● FDA

- ✓ ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of r DNA Origin ('21)

### ● USP

- ✓ USP <1503> Quality attributes of synthetic peptide drug substances
- ✓ USP <1504> Quality attributes of starting materials for the chemical synthesis of therapeutic peptides

### ● EMA

- ✓ Guideline on the Development and Manufacture of Synthetic Peptides (Draft) ('23)

## 국내

### ● MFDS

- ✓ 저분자 합성펩타이드 의약품 품질평가 가이드라인('22년)

- ❖ 유전자재조합의약품을 대조약으로 개발하는 합성 펩타이드 의약품에 대한 동등성 평가기준(유효성분 동일성, 불순물) 안내

- ✓ 저분자 합성펩타이드 의약품 품질평가 가이드라인 개정 ('25년 계획)

- ❖ 품질대조약 선정 기준(국내 대조약 사용 요건, 배치 수 등) 안내, 자주 묻는 질의응답 수록

- ✓ 합성 펩타이드 의약품 품질 가이드라인(안) 마련 ('26년)

- ❖ 허가 및 임상 포함 합성 펩타이드 의약품의 전반적인 품질자료 요건 안내

# 합성 펩타이드

## ■ 제출자료 요건

### 합성 펩타이드

#### ● 허가 규정 제7조 제2호

##### 1) 구조 결정에 관한 자료

(5) 2차구조 등 **고차구조**에 관련된 자료(제27조제13항에 따른 저분자 합성 펩타이드 의약품 등에 한한다)

##### 2) 물리·화학·생물학적 성질에 관한 자료

타) 저분자 합성 펩타이드 : **중합체(oligomer) 및 응집상태, 생물학적 활성**을 확인할 수 있는 자료

# 합성 펩타이드

## ■ 제출자료 요건

### 합성 펩타이드

- 허가 규정 제27조 제13항

- ⑬ 생물학적제제등으로 허가된 최초의 펩타이드 의약품과 주성분 구조, 물리화학적 특성 및 생물학적 활성, 순도시험 비교자료를 통해 동일함을 입증한 저분자 합성 펩타이드 의약품은 별표 1에 따른 자료를 제출하여야 한다.

# 합성 펩타이드 [별표 1]

구 분	자료번호	1	2														3					
			가								나						가		나			
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	
I. 신약		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신 물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의 약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품중 방 사성의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
II. 자료제출의약품																						
1. 새로운 염, 이성체, 저분자 합성 펩타이드 등을 유효성분으로 함유한 의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	×	△	△	○	○	○	○	×	×	×	○	×	×



---

**저분자 합성 펩타이드 의약품**  
**품질 가이드라인**

---

# 저분자 합성 펩타이드 의약품 품질 가이드라인

## ■ 가이드라인 개요

- 국내 허가된 유전자재조합 펩타이드(아미노산 40개 이하)를 **화학적 합성법으로 제조한 합성 펩타이드 의약품**에 대한 **품질 평가 시 고려 사항** 안내
  - ✓ 테리파라타이드, 리라글루타이드, 테두글루타이드
- 유전자재조합 펩타이드와의 **동일성 입증 및 불순물 평가** 방법을 중심으로 기술

# 저분자 합성 펩타이드 의약품 품질 가이드라인

## ■ 일반적 고려사항

- 유효성분의 동일성과 함께 불순물의 종류와 양이 대조약(유전자재조합 의약품)과 비교하여 안전한 수준임이 입증되어야 함
- 불순물
  - ✓ 유전자재조합 펩타이드와 합성 펩타이드간 제조방법의 차이로 불순물의 종류 및 양이 달라질 수 있음
    - 예) 아미노산 서열 변경, 아미노산 잔기의 삽입, 결손, 변형 등
    - 펩타이드 관련 유연물질은 정도에 따라 대조약과 다른 면역원성을 나타내거나 의약품의 안전성과 유효성에 영향을 미칠 가능성이 있음

# 저분자 합성 펩타이드 의약품 품질 가이드라인

## ■ 품질평가 시 고려사항 : 1. 유효성분의 동일성 입증

- 물리화학적 특성 평가

- ✓ 1차 구조(아미노산 서열), 물리화학적 특성
- ✓ 2차 구조 등 고차구조
- ✓ 올리고머 및 응집체 상태

- 생물학적 활성

- ✓ In vitro 또는 동물시험

\* 공정서에 표준품이 수재된 경우에도 대조약과 개발하고자 하는 합성 펩타이드 간의 비교 시험을 통해 동일성을 입증하는 것이 바람직함

# 저분자 합성 펩타이드 의약품 품질 가이드라인

## ■ 품질평가 시 고려사항 : 2. 불순물 평가

### • 펩타이드 관련 유연물질

- ✓ 합성과정에서 다양한 펩타이드 관련 유연물질이 발생할 수 있음
- ✓ 의약품의 안전성 또는 유효성에 영향을 미칠 수 있음

### • 합성 펩타이드 의약품과 대조약의 **펩타이드 관련 유연물질 프로파일 비교** 필요

# 저분자 합성 펩타이드 의약품 품질 가이드라인

## ■ 품질평가 시 고려사항 : 2. 불순물 평가

- 대조약과 합성 펩타이드 의약품 **모두 존재**하는 펩타이드 관련 유연물질
  - ✓ 합성 펩타이드 의약품에 존재하는 유연물질 양이 대조약에 존재하는 유연물질의 양 이하인지 검증
- 불순물의 저감화
  - ✓ 합성 펩타이드 의약품의 펩타이드 관련 유연물질을 확인하고 저감화하도록 함
  - ✓ 필요 시 합성 과정이나 정제법을 조정하는 것이 필요할 수 있음

# 저분자 합성 펩타이드 의약품 품질 가이드라인

## ■ 품질평가 시 고려사항 : 2. 불순물 평가

- 대조약에서 확인되지 않은 새로운 펩타이드 관련 유연물질
  - ✓ 주성분의 0.5% 이하인지 확인
  - ✓ 주성분의 0.5% 초과하는 새로운 펩타이드 관련 유연물질은 면역원성의 잠재적 위험이 있을 수 있으므로, 임상시험 등의 자료가 요구될 수 있음
  - ✓ 구조 규명 및 대조약에 비해 안전성 또는 유효성에 영향을 주지 않음을 입증
    - 새로운 유연물질로 인하여 합성 펩타이드 의약품과 대조약 간의 물리화학적 특성, 생물학적 활성 또는 면역원성 위험에 차이가 있지 않음을 확인할 수 있는 자료 제출
    - MHC 친화도가 증가된 서열이 없음. 가혹조건에서 응집 경향이 더 발생하지 않음. innate immune activity를 더 자극하는 불순물이 없음을 입증

# 저분자 합성 펩타이드 의약품 품질 가이드라인

## ■ 품질 평가 분석

- 펩타이드 특성 분석

- ✓ 1차 구조

- 펩타이드 질량분석(분자량), 아미노산 조성, 펩타이드 맵핑

- ✓ 2차 구조 이상 고차 구조

- ✓ 물리화학적 특성

- ✓ 올리고머 및 응집체 상태

- ✓ 생물학적 활성

# 저분자 합성 펩타이드 의약품 품질 가이드라인

## ■ 품질 평가 분석

- 불순물

- ✓ 펩타이드 관련 유연물질

- 주성분 구조와 관련된 모든 불순물로, 출발물질, 공정 중 부산물, 보관 중 분해로 생성될 수 있음
    - 결손, 삽입, 치환, 절단, 입체이성질체, 올리고머, 디설파이드 환원 등

- ✓ 비-펩타이드성 불순물

- 주성분 구조와 관련성이 낮은 불순물로 원료물질, 시약, 촉매, 용매 등
    - 잔류용매, 금속불순물, 잔류 염, 미생물학적 시험 등 허가심사 규정 참고

# 주요 보완사례

## ■ 주성분 동일성 입증자료 자료 제출

- 대조약 선정의 타당성에 관한 자료 (국내 대조약 미사용 포함)
- 펩타이드 제제의 물리화학적 특성(비선풋광도, 용해도, 흡습성, TGA, DSC 등)에 대한 고찰
- 신청품목과 대조약의 품질 동등성 평가 기준을 타당하게 설정
- 신청품목과 대조약의 NMR 스펙트럼에 대한 상세 해석(peak assignment 등)
- 지질기에 대한 구조자료

# 주요 보완사례

## ■ 주성분 불순물 평가자료로서 자료 제출

- 불순물 고찰 자료 중 신청품목에서 확인된 새로운 불순물에 대한 타당한 고찰
- 불순물 고찰 자료 중 신청품목에서 확인된 새로운 불순물에 대한 면역원성 자료(서열 분석, 면역반응 등)

## 주요 보완사례

### ■ 원료의약품 간 불순물 비교 자료 제출 여부

- 불순물은 펩타이드 원료 제조과정 뿐만 아니라 의약품의 제조공정 및 보관 중에도 생성될 수 있으므로 대조약과 첨가제의 종류 및 양, 용기 및 포장 등이 다른 의약품의 경우 완제의약품 제조공정 및 보관조건에서의 불순물 차이를 고려할 필요가 있음

## 주요 보완사례

### ■ 시험약의 원료의약품을 대조약과 비교 평가 가능 여부

- 펩타이드의 특성이 완제의약품의 제제화에 따라 달라질 수 있으므로, 대조약과 개발하시는 완제의약품을 비교 평가하는 것이 권고됨
- 다만, 부득이한 사유로 시험약의 원료의약품을 대조약과 비교할 경우, 시험약과 시험약 원료의약품의 유효성분의 동일성을 추가적으로 입증할 적절한 품질 비교 자료(analytical bridging data)가 필요함

## 05. 마이크로니들 의약품

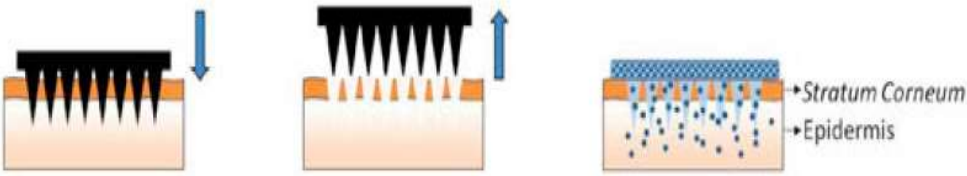
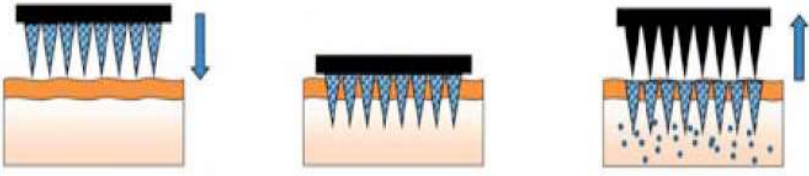
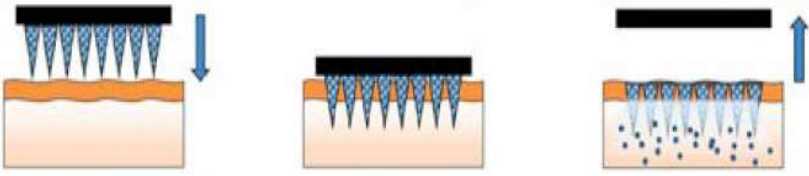
- 국내 개발 현황
- 가이드라인 현황
- 품질 심사 요건
- 주요 보완사례

# 마이크로니들 의약품

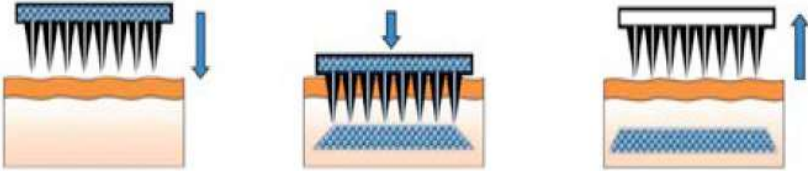
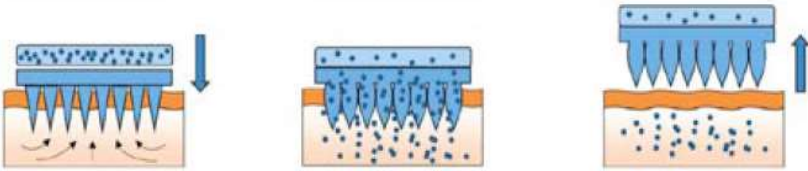
- 특징

- ✓ 국소적 또는 전신적 효과를 위해 미세한 니들을 이용하여 피부를 통해 주성분을 전달하는 방식의 의약품
- ✓ 약물의 물성으로 인하여 피부를 통한 약물전달 한계 극복(vs 경피흡수제)
- ✓ 니들 공포, 통증 등에 따른 환자 복약 순응도 등의 문제 개선(vs 주사제)

# 마이크로니들 의약품 제형

Type	Schematic illustration and drug delivery system	
고체 타입 (Solid)		약물을 포함하지 않은 마이크로니들을 통해 각질층에 미세한 구멍을 낸 뒤 외용제의 약물(연고, 크림, 액 등)을 전달하는 방식
코팅된 타입 (Coated)		약물을 코팅한 마이크로니들이 피부에 적용된 후 코팅된 약물이 피부에 용해되어 전달되는 방식
용해성 타입 (Dissolving)		약물을 탑재한 마이크로니들이 피부에 적용된 후 간질액에 용해되어 침착되는 방식

# 마이크로니들 의약품 제형

Type	Schematic illustration and drug delivery system	
공동 타입 (Hollow)		<p>피부에 적용된 공동의 미세바늘을 통해 액상의 약물이 전달되는 방식</p>
하이드로겔 형성 타입 (Hydrogel forming)		<p>약물이 탑재되지 않은 하이드로겔 소재의 마이크로니들을 약물이 탑재된 부분과 결합, 피부에 적용된 후 간질액에 의해 약물이 마이크로니들을 통해 전달되는 방식</p>

# 국내 개발 현황

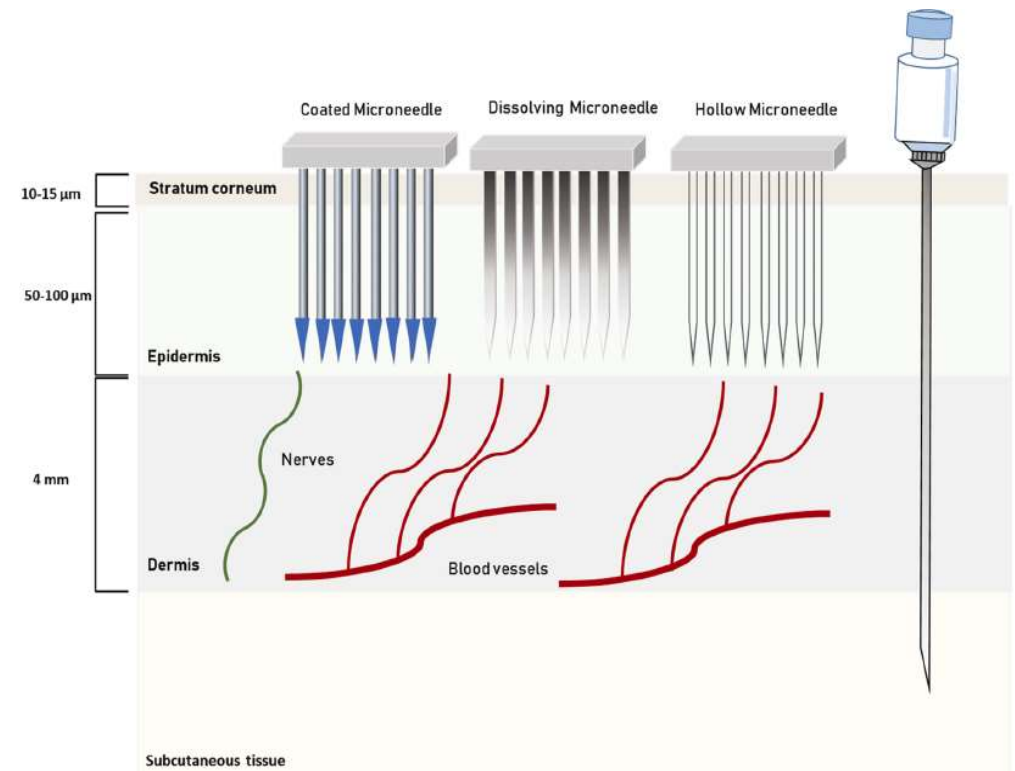
## ■ 개발 제품 : 8개사(중복포함)

연번	주성분	단계	효능효과	유형
1	테리파라타이드	1상	골다공증	용해성
2	도네페질	1상	알츠하이머형 치매증상의 치료	용해성
3	집먼지진드기정제추출물	1상	알레르기비염	용해성
4	세마글루티드	1상	비만	용해성
5	테리파라타이드	사전검토	골다공증	용해성
6	세마글루티드	사전검토	비만	용해성
7	히드로퀴논	사전검토	색소침착	용해성
8	히드로퀴논	사전검토	색소침착	용해성

## 국내

### ● MFDS

- ✓ 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인 ('21년)
- ✓ 국소 적용 용해성 마이크로니들 일반의약품 개발 질의응답집('23년)
- ✓ **마이크로니들 의약품 품질 가이드라인 개정 ('25년 계획)**
  - ❖ 허가 단계 품질심사 기준에 임상 단계별 고려사항 추가



International Journal of Pharmaceutics 573 (2020) 118778



---

# 마이크로니들 의약품

## 품질 가이드라인

---

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

- (3.2.P.1) 개요 및 조성 : 제형, 조성, 첨부물, 용기 및 마개 유형
  - 제형(성상)
    - ✓ 원칙적으로 약전 제형 고려
  - 조성(원료약품 및 그 분량)
    - ✓ 배합성분 및 각 성분의 단위제형 당 분량, 배합목적, 규격
    - ✓ 첨부물(별도 투약장치 등) 자료 포함
  - 용기 및 마개 종류 간략 기재

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

- (3.2.P.2) 개발경위 : 제형, 조성, 제조공정 등 개발 과정 기술 및 최종 완제 의약품의 타당성 입증
  - 원료의약품(3.2.P.2.1.1)
    - ✓ 완제의약품 성능에 영향을 미치는 원료의약품의 주요 특성  
(분자량, 용해도, 결정다형, 입자크기 등)
  - 첨가제 (3.2.P.2.1.2)
    - ✓ 첨가제 종류 및 분량 선택 사유, 첨가제의 배합목적, 완제의약품 성능에 영향을 미치는 주요 특성
    - ✓ 국내외 사용 근거 및 사용례(새로운 첨가제의 경우, 안전성 자료 제출 필요)

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

- (3.2.P.2) 개발경위 : 제형, 조성, 제조공정 등 개발 과정 기술 및 최종 완제 의약품의 타당성 입증
  - 제제개발(3.2.P.2.2.1)
    - ✓ 제형, 투여경로 및 용법 고려하여 기술
    - ✓ 용해성 타입의 경우, 조성 근거로 피부 잔류에 대한 영향, 국내외 사용 근거, 반복 사용에 대한 면역반응 및 장기 안전성 프로파일 등 고찰
    - ✓ 임상시험용 제제와 생산용 제제의 조성 차이 있는 경우, 비교방출시험 또는 생물학적동등성 시험결과 등에 대한 자료 포함

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

- (3.2.P.2) 개발경위 : 제형, 조성, 제조공정 등 개발 과정 기술 및 최종 완제 의약품의 타당성 입증
- 제조공정 개발(3.2.P.2.3)
  - ✓ 마이크로니들의 피부 투과 정도에 영향을 미치는 인자(니들 두께, 직경, 투여 깊이, 니들 간 간격 및 배열 패턴 등) 등에 대한 연구 결과 포함
  - ✓ 제조공정 최적화 과정에서 제조공정 선정 사유, 주요공정변수 설정 근거
  - ✓ 임상배치와 실생산배치의 제조공정 차이가 있는 경우, 차이점을 기술하고, 품질에 미치는 영향 고찰
  - ✓ 무균제품의 경우, 멸균 공정의 타당성 기술

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

- (3.2.P.2) 개발경위 : 제형, 조성, 제조공정 등 개발 과정 기술 및 최종 완제 의약품의 타당성 입증
  - 용기 및 포장(3.2.P.2.4)
    - ✓ 용기 재질, 용기포장의 적합성
    - ✓ 용해성 타입의 경우, 물리적 충격으로부터 품질 확보할 수 있는 용기 포장의 주요 특성
    - ✓ 무균 제품의 경우, 용기포장의 보전성(integrity)에 대한 자료
  - 미생물학적 특성(3.2.P.2.5)
    - ✓ 비무균 제품의 경우, 타겟조직, 투과깊이, 적용기간, 대상환자 등을 고려하여 미생물한도시험 실시하거나 실시하지 않는 경우, 타당한 사유

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

- (3.2.P.2) 개발경위 : 제형, 조성, 제조공정 등 개발 과정 기술 및 최종 완제 의약품의 타당성 입증
- 적합성(3.2.P.2.6)
  - ✓ 별도의 투약 장치(누름쇠 등)와의 적합성  
(모의시험 조건에서 투약하고자 하는 목표량의 전달 재현성 등 입증)

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

## ■ (3.2.P.3) 제조

### • 제조원(3.2.P.3.1)

- 제조원 및 실험기관의 명칭, 주소, 책임소재 기술
  - ✓ 일부 또는 전체 위수탁 공정이 있는 경우, 공정단계별 실제 제조소 기재
  - ✓ 포장 공정 포함

### • 배치 조성(3.2.P.3.2)

- 제조에 투입되는 모든 원료약품의 배치당 투입량, 규격
  - ✓ 제조단위
  - ✓ 과다투입의 경우, 타당성 입증

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

## ■ (3.2.P.3) 제조

### • 제조공정 및 공정관리(3.2.P.3.3)

- 제조공정 단계, 원료약품 투입, 주요공정, 공정관리, 반제품 시험 등
  - ✓ 제조공정흐름도, 단계별 제조공정 기술
  - ✓ 새로운 공정 또는 기술 및 포장 공정 상세 기술
  - ✓ 공정별 생산규모, 장비 유형 및 작업 용량 기재
  - ✓ 공정별 반응시간, 온도, pH 등 공정 변수

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

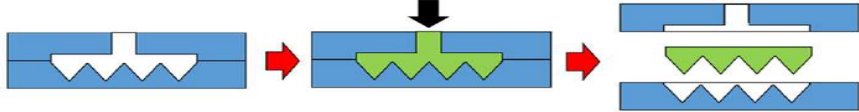
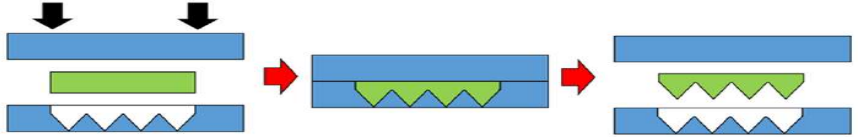
## ■ (3.2.P.3) 제조

- **주요공정 및 반제품 관리(3.2.P.3.4)**
  - 주요공정 및 관리 기준 설정 근거
  - 반제품 관리 기준 및 보관 조건
- **공정밸리데이션 및 평가(3.2.P.3.5)**
  - 주요공정 및 관리에 대한 밸리데이션 및 평가 결과 기술
  - 멸균공정, 무균공정, 충전 공정

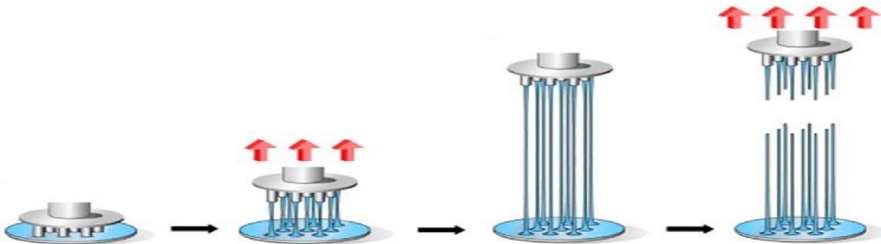
# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

## ■ (3.2.P.3) 제조

### 마이크로니들 제조방법 예

Method	Schematic illustration and description
사출 성형 기법 (Injection Molding)	 <p>주형(Molding) 안에 약물이 포함되어 있는 고분자를 주입하고 경화된 마이크로니들을 떼어내는 방식</p>
고온 양각 기법 (Hot Embossing)	 <p>고온의 주형 위에 약물이 포함되어 있는 고분자 판을 놓고 압력을 가해 양각 형태의 마이크로니들을 만드는 방식</p>

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

Method	Schematic illustration and description
<p>당김 석판 기법 (Drawing Lithography)</p>	 <p>약물이 포함되어 있는 점성의 고분자를 기둥이 있는 판을 이용하여 수직으로 당겨 가며 고분자 마이크로니들을 경화시키는 방식</p>

<Source> *Materials Science and Engineering R 104* (2016) 1-32

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

## ■ (3.2.P.5) 품질관리

### • 기준 및 시험방법

- 성상, 확인, 함량, 순도시험 등 설정
- 투여부위, 투과 깊이 등을 고려하여 제제학적 시험항목 설정
  - ✓ 피하주사제와 경피흡수제의 시험항목 참조
- 기준 설정 근거
  - ✓ 실측치, 안정성 시험결과, 시험항목과 관련된 안전성·유효성에 관한 고찰 등
- 시험방법 밸리데이션 자료

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

## ■ (3.2.P.5) 품질관리

### • 시험항목

#### • 성상

- ✓ 마이크로니들의 상단 직경, 개별 니들의 총 길이, 니들간의 간격 및 배열 패턴 등을 포함  
(예: 광학현미경, 주사전자현미경 등)

#### • 물리적 특성

- ✓ 피부 투과 시 균열 방지하고, 부착 시 유연성을 확보할 수 있는 강도 필요
- ✓ 기계적 강도, 삽입 강도

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

## ■ (3.2.P.5) 품질관리

### • 시험항목

#### • 함량시험 및 함량균일성시험

- ✓ 단위제형 당 주성분의 평균 함량 및 제품 간 함량균일성
- ✓ 필요시, 니들간, 니들 내 함량균일성

#### • 순도시험

- ✓ 제조 및 보관 동안 발생가능한 불순물 고찰 및 규격 설정(유기물, 무기물, 잔류용매 등)
- ✓ 첨가제로 사용되는 생분해성 고분자물질의 분해산물 고려

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

## ■ (3.2.P.5) 품질관리

### • 시험항목

#### • 방출시험 및 봉해시험

- ✓ 품질 균일성 및 안전성, 유효성 고려
- ✓ 약물의 용출성, 생분해성 고분자의 가용화, 투여 후 생체내 작용 등 고찰
- ✓ 필요시, 봉해시험 설정

#### • 잔류약물함량

- ✓ 용해성 마이크로니들의 경우, 용법에 따라 투여 후 기초판 약물 잔류량 평가

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

## ■ (3.2.P.5) 품질관리

### • 시험항목

#### • 무균시험

- ✓ 무균 제품의 경우, 무균시험
- ✓ 비무균 제품의 경우, 미생물한도시험 설정(미설정 시 타당한 근거 제시)

#### • 점착력시험 및 형상시험

- ✓ 마이크로니들이 부착된 패취제의 경우 설정(적용 방법, 기간 고려)

# 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인

## ■ (3.2.P.8) 안정성

### • 안정성시험 자료

- 의약품등의 안정성시험 기준(식약처 고시)
- 용해성 마이크로니들의 경우, 보관 및 운반 등에 의한 성상 또는 물리적 특성 변화 예상되므로 안정성시험 중 모든 시험항목 평가 필요

# 주요 보완사례

## ■ 일반사항

- 개요 및 조성, 개발 경위
  - 마이크로니들 제형 분류 : 코팅, 용해성 등
  - (해당하는 경우) 어플리케이터 정보
  - 원료의약품 및 첨가제의 적합성 및 규격 설정 근거자료(필요 시 동물유래 등 포함)
- 제조에 관한 자료
  - 제조공정흐름도 및 상세 제조공정 : 지지체 등 전체 공정 포함
  - 공정 중 사용되는 물질, 유기용매, 시약 등 상세자료

# 주요 보완사례

## ■ 품질관리에 관한 자료(1)

- 성상
  - 투여 경로 및 제제학적 특성을 고려한 구조체 길이, 직경, 간격의 타당성
  - 니들 개수와 용법용량 간의 연계성
- 강도시험
  - 용법용량과의 연계성 : 누르는 힘, 어플리케이터 적용 시 강도 관련 평가
- 순도시험
  - 불순물에 대한 고찰자료 및 이에 따른 관리방안
  - 일일 최대 투여량을 고려한 설정 유연물질 기준 타당성(ICH 가이드라인 적용 등)

# 주요 보완사례

## ■ 품질관리에 관한 자료(2)

- 방출(용출)시험
  - 규격 설정의 타당성 : 시험액(체온, pH 등), 확인 시점(용출 경향성 고찰)
- 순도시험
  - 불순물에 대한 고찰자료 및 이에 따른 관리방안
  - 일일 최대 투여량을 고려한 설정 유연물질 기준 타당성(ICH 가이드라인 적용 등)
- 점착력 시험
  - 용법용량과의 연계성 : 부착 시간 고려

# 주요 보완사례

## ■ 품질관리에 관한 자료(3)

- 무균시험
  - 무균시험 미설정 타당성
  - 제품 특성(투여 깊이, 날카로움, 간격 등), 사용 목적(백신, 치료제 등), 투여 부위 등 고려

## 06. 사전 질의사항

## 5. 사전 질의사항

- 식약처 리스트에 추가된 NDSRIs의 경우, IND 신청 시 자사제품에서 검출되는지 확인하여 고찰 자료를 제출하여야 하는지 궁금합니다.
- 임상계획 승인신청 시에도 니트로사민류 불순물(NDSRIs)을 포함한 유전독성 불순물에 대한 고찰자료와 관리방안을 제출하여야 합니다.
- 다만, ICH S9에 해당하는 진행성 암을 대상으로 하는 경우에는 자료 제출 대상이 아님을 알려드립니다.

참고) 관리방안

실측치가 섭취 허용량의 30%를 초과하는 경우 규격에 기준을 설정하여 관리 필요  
실측치 불검출 ~ 섭취 허용량의 30%미만 인 경우 규격 미설정 인정 가능

# 감사합니다



식품의약품안전처

